

Sofosbuviri

Sovaldi, 400 mg, kalvopäällysteiset tabletit, Gilead Sciences International Ltd.

Sofosbuviri estää kaikkien C-hepatiittivirusten lisääntymistä, ja onnistuessaan hoito pysäyttää maksasairauden etenemisen. Hoidon kesto voi lyhentyä jopa puoleen nykyisistä hoitosuosituksista. Interferonia ei välttämättä tarvita lainkaan. Myös ongelmallisimpien maksansiirtopotilaiden ennuste voi parantua.

Sofosbuviri on tarkoitettu aikuisten kroonisen hepatiitti C -infektion (CHC) hoitoon yhdistelmänä ainakin ribaviiriin mutta tarvittaessa myös peginterferoni alfan kanssa. Eri potilasryhmille soveltuvat lääkeyhdistelmät on taulukoitu valmisteyhteenvedossa (muokattuna taulukossa 1). Hoito on aloitettava ja toteutettava CHC-potilaiden hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Suosittelu annos on yksi 400 mg:n tabletti suun kautta kerran päivässä ruoan kanssa. Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen iäkkäillä, lievässä tai kohtalaisessa munuaisten vajaatoiminnassa eikä vaikeassakaan maksan vajaatoiminnassa. Vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa, dekompensoituneessa kirroosissa ja alle 18-vuotiailla tehoa ja turvallisuutta ei ole varmistettu.

Farmakologia

Sofosbuviri estää hepatiitti C -viruksen (HCV) kaikkien genotyyppien RNA-polymeraasia, joka on oleellinen virusreplikaation kannalta. Sofosbuviri on nukleotidirakenteinen laajalti metaboloituva aihiolääke. Sen pääasiallinen metaboliitti GS-331007 on inaktiivinen.

Hepatosyyttien solunsisäisessä metaboliassa sofosbuviri muuttuu farmakologisesti aktiiviseksi uridiinianalogitriofosfaatiksi, jonka NS5B-polymeraasi yhdistää viruksen RNA:han ja toimii näin replikaatioketjun katkaisijana. Aktiivinen metaboliitti ei ole ihmisen DNA- ja RNA-polymeraasien estäjä eikä mitokondrioiden RNA:n polymeraasin estäjä.

Taulukko 1. Sofosbuviri-yhdistelmähoidossa suositellut samanaikaisesti annettavat lääkevalmisteet ja hoidon kesto.

Kroonista C-hepatiittia sairastava potilasryhmä ¹	Hoito	Kesto
Viruksen genotyyppi 1, 4, 5 tai 6	Sovaldi + ribaviiri + peginterferoni alfa	12 viikkoa ^{2,3}
	Sovaldi + ribaviiri (vain potilailla, jotka ovat peginterferoni alfan suhteen sopimattomia tai intolerantteja)	24 viikkoa
Viruksen genotyyppi 2	Sovaldi + ribaviiri	12 viikkoa ³
Viruksen genotyyppi 3	Sovaldi + ribaviiri + peginterferoni alfa	12 viikkoa ³
	Sovaldi + ribaviiri	24 viikkoa
Maksansiirtoa odottavat potilaat	Sovaldi + ribaviiri	Maksansiirtoon asti ⁴

¹ Sisältää potilaat, joilla on samanaikainen HIV-infektio.

² Aiemmin hoitoa saaneista potilaista, joilla on genotyypin 1 HCV-infektio, ei ole tietoja yhdistelmällä sofosbuviri, ribaviiri ja peginterferoni alfa.

³ Hoidon pidentämistä yli 12 viikon ja enintään 24 viikkoon on harkittava etenkin niillä alaryhmillä, joilla on yksi tai useampi interferonipohjaisten hoitojen matalampaan vasteeseen aiemmin liitetty tekijä (esim. pitkälle edennyt fibroosi/kirroosi, korkea lähtötason viruskonsentraatio, musta ihonväri, IL28B:n ei-CC-genotyyppi, ei aiempaa hoitovastetta peginterferoni alfan ja ribaviiriin yhdistelmähoidolle).

⁴ Katso valmisteyhteenvedon kohta "Erityisryhmät – Maksansiirtoa odottavat potilaat".

Teho

Tehon kriteerinä C-hepatiittitutkimuksissa käytetään pitkäkestoista virologista hoitovastetta, jolla tarkoitetaan viruksen havaitsemisrajan 25 IU/ml alittavaa tulosta viruksen osoitustestissä 12 viikon kuluttua hoidon päättymisestä.

NEUTRINO-tutkimukseen osallistui 327 aiemmin hoitamaton potilasta, joilla oli virusgenotyypin 1, 4, 5 tai 6 HCV-infektio ja joille annettiin sofosbuviriä yhdessä peginterferoni alfan ja ribaviiriin kanssa 12 viikkoa. Tässä tutkimuksessa 91 % (296/327) potilaista oli virustestauksessa negatiivisia 12 viikon kuluttua hoidon päättymisestä.

FISSION-tutkimukseen osallistui 499 aiemmin hoitamaton potilasta, joilla oli virusgenotyypin 2 tai 3 HCV-infektio. Tutkimuksessa verrattiin sofosbuviriin ja ribaviiriin yhdistelmän 12 viikon hoitoa peginterferoni alfan ja ribaviiriin yhdistelmän 16 viikon hoitoon. Sofosbuviri-hoito oli yhtä tehokas (67 % eli 171/256 potilaista negatiivisia) kuin peginterferoni-hoito (67 % eli 162/243 potilasta).

POSITRON-tutkimukseen osallistui 278 genotyyppien 2 tai 3 infektoimaa C-hepatiitti-potilasta, joille interferonihoito ei sopinut tai kelvannut. Tutkimuksessa verrattiin 12 viikon sofosbuviri-ribaviiri-yhdistelmähoitoa lumelääkkeisiin ja todettiin, että aktiivihitoryhmässä 78 % (161/207) potilaista oli negatiivisia 12 viikon kuluttua hoidon päättymisestä, kun taas kaikki 71 plaseboa saanutta olivat edelleen positiivisia.

FUSION-tutkimus tehtiin 201 potilaalla, joilla genotyyppien 2 tai 3 aiheuttama C-hepatiitti ei ollut vastannut aiempaan interferoni-hoitoon tai joilla ilmeni relapsi. Tutkimuksessa verrattiin sofosbuviriin ja ribaviiriin yhdistelmän 12 viikon hoitoa 16 viikon hoitoon. 12 viikon hoidon saaneista 50 % (51/103) oli negatiivisia, 16 viikkoa hoidetuista 71 % (70/98).

PHOTON-1-tutkimuksessa HCV:llä ja HIV:llä samanaikaisesti infektioituneiden potilaiden pitkäkestoiset hoitovasteet sofosbuviri-ribaviiri-

yhdistelmälle vaihtelivat välillä 75–93 %. Maksansiirtopotilailla sofosbuviri-ribaviriini-yhdistelmällä hoitovaste oli säilynyt 62 %:lla potilaista 12 viikkoa siirtoleikkauksen jälkeen.

Haittavaikutukset

Haittavaikutusten arviointi perustuu viidestä faasin 3 kliinisestä tutkimuksesta (kontrolloituja ja kontrolloimattomia) yhdistettyihin tietoihin.

Sovaldia on tutkittu pääasiassa yhteiskäytössä ribaviriinin kanssa, joko peginterferoni alfan kanssa tai ilman peginterferonia. Tällöin mitään erityisesti sofosbuvirille ominaisia haittavaikutuksia ei ole havaittu. Yleisimpiä haittavaikutuksia sofosbuviriä ja ribaviriinia tai sofosbuviriä, ribaviriinia ja peginterferoni alfaa saavilla potilailla ovat olleet väsymys, päänsärky, pahoinvointi ja unettomuus.

Hoidon haittavaikutusten vuoksi pysyvästi keskeyttäneiden potilaiden osuus oli 1,4 % lumelääkettä saaneilla potilailla, 0,5 % sofosbuviriä ja ribaviriinia 12 viikon ajan saaneilla potilailla, 0 % sofosbuviriä ja ribaviriinia 16 viikon ajan saaneilla potilailla, 11,1 % peginterferoni alfaa ja ribaviriinia 24 viikon ajan saaneilla potilailla ja 2,4 % sofosbuviriä, peginterferoni alfaa ja ribaviriinia 12 viikon ajan saaneilla potilailla.

Pohdinta

Mahdollisuus saavuttaa pitkäkestoinen virologinen hoitovaste ja pysäyttää maksasairauden eteneminen ilman interferonia on merkittävä edistysaskel jo pelkästään interferonin haittavaikutusprofiilin vuoksi mutta myös interferonihoidon rajoitusten takia. Interferonipohjainen hoito on kontraindisoitu monilla potilasryhmillä: vaikea maksasairaus, autoimmuunisairaus, keskushermostosairaus tai psykiatriset sairaudet.

Sofosbuviri-yhdistelmällä voidaan pitkäkestoinen virologinen hoitovaste saavuttaa jo 12 viikon hoidolla, kun aikaisemmin yhdistelmähoitojen suositellut hoitoajat ovat olleet 24–48 viikkoa.

Antimikrobisen hoidon puuttuessa siirrännäinen infektoituu maksansiirron jälkeen käytännössä aina ja usein aggressiivisin piirtein. Tästä syystä HCV-potilaille tehdyn maksansiirron ennuste on huonompi kuin muilla maksansiirtopotilailla. Sofosbuviri voi estää myös siirtomaksan infektoitumisen.

Aivan kaikkien potilasryhmien soveltuvuutta sofosbuviri-hoitoon ei vielä ole tutkittu ja tiedot haittavaikutuksista ovat rajoitettuja, kuten useimmilla uusilla lääkkeillä. Siksi tähänkin lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Merkittäviä resistenssiongelmia ei toistaiseksi ole todettu, mutta tilanne saattaa toki muuttua käytön yleistyessä.

Kari S. Lankinen

LT

Ylilääkäri, Fimea

Artikkeli on julkaistu Sic!-verkkolehdessä 12.5.2014.

[Takaisin](#)

HYVÄ TIETÄÄ

Sovaldi on saanut myyntiluvan 16.1.2014. Sitä koskeva Euroopan julkinen arviointilausunto (EPAR) löytyy osoitteesta www.ema.europa.eu käyttämällä Search for medicines -toimintoa. Tieteellinen arviointi löytyy välilehdeltä Product information. Valmisteyhteenvetoon on linkki myös Fimean verkkosivuilta osoitteesta www.fimea.fi: Lääketieto > Valmisteyhteenvedot > Ihmisille tarkoitettujen lääkkeiden valmisteyhteenvedot.
